



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 349 604**

⑫ Número de solicitud: 200930174

⑮ Int. Cl.:  
**C08F 26/06** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **14.05.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2011**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**07.01.2011**

⑰ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**

⑱ Inventor/es: **García-Doyagüez, Elisa;**  
**Gallardo, Alberto;**  
**Corrales, Guillermo;**  
**Fernández-Mayoralas, Alfonso y**  
**Parra, Francisco**

⑲ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑳ Título: **Polímeros de hidroxiprolina, procedimiento de obtención y su uso como catalizadores.**

㉑ Resumen:

Polímeros de hidroxiprolina, procedimiento de obtención y su uso como catalizadores.

La presente invención describe una serie de compuestos poliméricos de naturaleza zwitteriónica derivados de la hidroxiprolina y su procedimiento de síntesis. Además, la presente invención describe el uso de estos compuestos como catalizadores de reacciones aldólica.

ES 2 349 604 A1

## DESCRIPCIÓN

Polímeros de hidroxiprolina, procedimiento de obtención y su uso como catalizadores.

5 La presente invención se refiere a unos compuestos poliméricos basados en hidroxiprolina, además de su procedimiento de obtención y sus usos como catalizadores para reacciones aldólicas.

## Estado de la técnica anterior

10 Actualmente existe un interés creciente en el uso del aminoácido prolina y sus derivados en organocatálisis asimétrica. Las principales ventajas de usar prolina como catalizador son que las reacciones pueden ser llevadas a cabo de una manera estereoselectiva, en condiciones suaves y sin la necesidad de ningún metal. Además, ambos enantiómeros de prolina están disponibles. Desde un punto de vista práctico, el uso de prolina soportada en polímeros tiene el interés  
15 de que la purificación del producto y la recuperación del catalizador están facilitadas. Por estas razones hay un gran interés en la comunidad científica para anclar prolina, hidroxiprolina o derivados de prolina a diferentes superficies y polímeros. Estos métodos habitualmente unen el derivado de prolina a un transportador polimérico ya formado, como el PEG o el PS, lo que reduce las posibilidades que podría ofrecer la preparación mediante polimerización de monómeros precursores que incorporen prolina o derivados de la misma, posibilidades como la de incorporar otros  
20 componentes tales como comonómeros activos en la catálisis o comonómeros que controlen la solubilidad en agua o en diferentes disolventes orgánicos. En este sentido, L-prolina y 4-hidroxi-L-prolina son los constituyentes principales del colágeno y han sido también usados como bloques constructores en química de polímeros para preparar macromoléculas, aunque en la gran mayoría de los casos no con fines catalíticos. Se han descrito polímeros portadores de prolina o derivados en la cadena principal como poliésteres o poliamidas, así como polímeros portadores de prolina o  
25 derivados en la cadena lateral como diferentes poliacrílicos. Sin embargo, estos poliacrílicos, como los derivados de N-acrilil-L-prolina o N-acrilil-L-hidroxiprolina, no son polizwitteriones ya que los grupos amina han sido convertidos en amida. Estos polímeros han mostrado carácter anionizable o termosensibilidad dependiendo de la naturaleza del grupo carboxílico (COOH o COOMe respectivamente). Muy recientemente se ha descrito en la literatura la O-acilación de hidroxiprolina con una función acrililo, así como la preparación de los correspondientes poliácridatos [Kristensen TE; Hansen FK; Hansen T. Eur. J. Org. Chem. 2009, 387-395].  
30

Por otra parte, aminoácidos como prolina o hidroxiprolina son zwitteriones naturales pues tienen al menos una función *amino* cationizable y una función *ácido* anionizable. Por eso, aminoácidos multifuncionales pueden ser usados para obtener monómeros zwitteriónicos y las correspondientes polibetainas bio-relacionadas. Para ello, se deben  
35 preservar al menos un grupo anionizable y otro cationizable (por ejemplo, los grupos *amino* y *ácido*). Un estudio relevante que usa esta estrategia para obtener polibetainas basadas en aminoácidos es el trabajo en N-acrilil y N-metacrilil-L-histidinas de Casolaro y colaboradores [Casolaro M; Bottari S, Cappelli A, Mendiachi R; Ito, Y. Biomacromolecules 2004, 5, 1325-1332]; en estos trabajos, el grupo cationizable remanente es el anillo de imidazol ya que el grupo amina es convertido en amida al anclar la funcionalidad acrílica polimerizable.  
40

Las polibetainas son polímeros anfífilos que contienen tanto grupos aniónicos como catiónicos en la misma unidad monomérica, y debido a ello muestran un comportamiento acuoso y unas interacciones biológicas muy particulares que las hacen ser macromoléculas muy atractivas en ciertas bio-aplicaciones. Así, son consideradas bio- y hemo-compatibles, característica que está relacionada con su naturaleza altamente higroscópica. Algunas polibetainas, como los copolímeros del anteriormente mencionado N-metacrilil-L-histidina con metacrilato de butilo, han  
45 mostrado propiedades “non-fouling” de pasivado superficial. Las polibetainas son también polímeros sensibles al pH, y presentan un punto isoeléctrico (IEP), que es el pH al cual no hay carga global neta en la macromolécula y ésta es eléctricamente neutra. Cuanto más se aleja el pH del IEP, mayor es la carga neta (positiva o negativa) y más extendida es la conformación. Este tipo de polímeros sensibles al pH y a otros estímulos son materiales muy atractivos en  
50 diferentes áreas biomédicas y biotecnológicas.

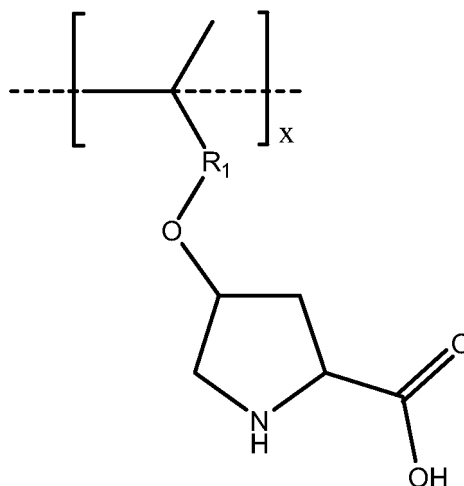
55

60

65

**Descripción de la invención**

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

$R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 ó 1 y  $n$  un valor entre 1 y 10  $x$  es un valor mayor de 1.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente  $m$  es 0.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente  $m$  es 1. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente  $n$  es 6.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la polimerización por vía de radicales libres de un metacrilato precursor. Preferiblemente, en dicho procedimiento hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

En la presente invención, el término “polimerización por vía de radicales libres” describe la reacción de polimerización en cadena de monómeros vinílicos para dar lugar a polímeros en la que los centros activos que se crean en iniciación y que se regeneran en la propagación son radicales libres.

En la presente invención, el término “metacrilato precursor” describe el monómero metacrílico que incorpora el derivado de hidroxiprolina y que tras la polimerización y en su caso desprotección dará lugar a la unidad repetitiva de cualquiera de las estructuras comprendidas en la Fórmula (I).

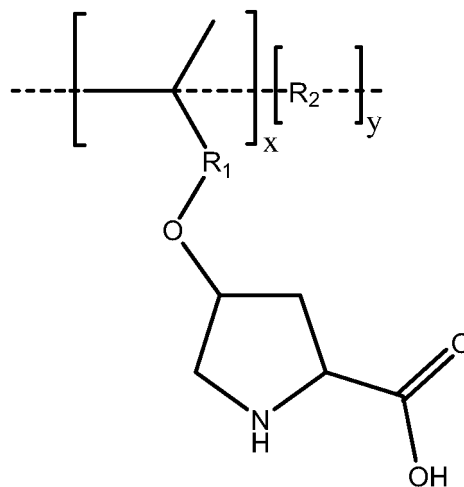
Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es 4-(metacrililoiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoiloxi)prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacrililoiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente la segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina se realiza empleando ácido trifluoracético.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

donde

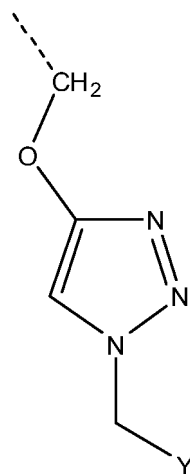
$R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 ó 1 y  $n$  un valor entre 1 y 10,  $R_2$  es un comonómero vinílico polimerizable y  $x$  e  $y$  son, iguales o diferentes entre sí, y con valores mayores o iguales a 1.

En la presente invención el término “comonómero vinílico polimerizable” define a cualquiera de los compuestos vinílicos que pueden copolimerizar en cadena mediante radicales libres, como las familias de estireno y derivados, vinilnaftaleno y derivados, estilbeno y derivados, metacrilatos y derivados, acrilato y derivados, acrilamida y derivados, metacrilamida y derivados, o vinilpirrolidona y derivados.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente  $m$  es 0.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente  $m$  es 1. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente  $n$  es 6.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente  $R_2$  es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



donde  $Y$  es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente  $R_2$  es vinilnaftaleno.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente  $R_2$  es estilbeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres del comonomero  $R_2$  y el metacrilato precursor. Preferiblemente en dicho procedimiento hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

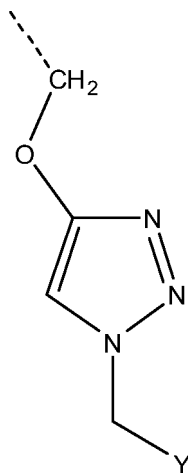
Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es 4-(metacrililoiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoiloxi)prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacrililoiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina, se realiza empleando ácido trifluoracético.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_2$  es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente

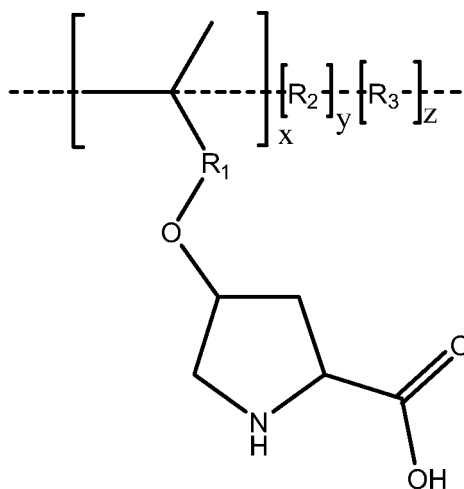


donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_2$  es vinilnaftaleno.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_2$  es estilbeno.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):



Fórmula (III)

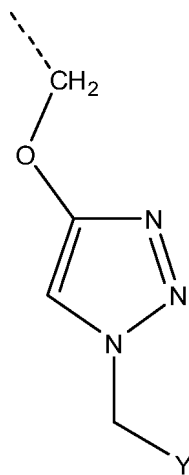
donde

$R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 ó 1 y  $n$  un valor entre 1 y 10,  $R_2$  o  $R_3$  son, iguales o diferente entre sí, comonómeros vinílicos polimerizables y  $x$ ,  $y$  y  $z$  son tres valores, iguales o diferentes entre sí, y mayores o iguales a 1.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente  $m$  es 0.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente  $m$  es 1. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente  $n$  es 6.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente  $R_2$  es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



donde  $Y$  es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente  $R_2$  es vinilnaftaleno.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente  $R_2$  es estilbeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (III) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres de los comonómeros  $R_2$  y  $R_3$  y el metacrilato precursor. Preferiblemente, en dicho procedimiento hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

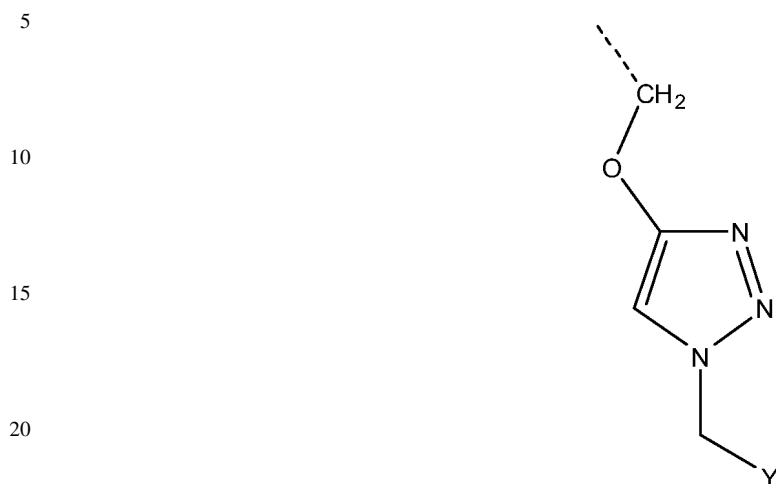
Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina se realiza empleando ácido trifluoracético.

## ES 2 349 604 A1

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_2$  es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



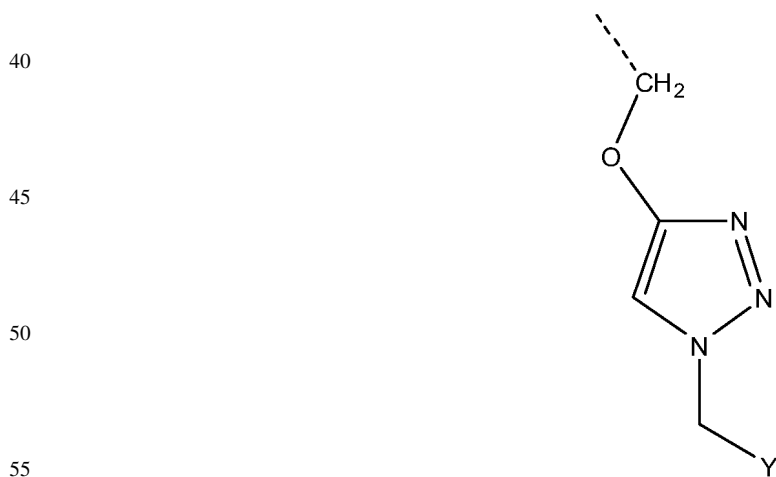
25 donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_2$  es vinilnaftaleno.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_2$  es estilbeno.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es un acrilato, metacrilato o un derivado de los mismos.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es un estireno o un derivado del mismo. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente



donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es un vinilnaftaleno o un derivado del mismo.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es estilbeno o un derivado del mismo.

Más preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es un metacrilato de un oligómero de etilenglicol.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es una acrilamida, metacrilamida, o un derivado de los mismos.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero  $R_3$  es vinilpirrolidona o un derivado del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según descrito anteriormente como catalizador en una reacción aldólica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II) según descrito anteriormente como catalizador en una reacción aldólica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) según descrito anteriormente como catalizador en una reacción aldólica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### Descripción de las figuras

Fig. 1. Esquema de síntesis de compuestos de fórmula (I) donde  $R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 (polímeros A y A' en la figura) ó  $m$  1 y  $n$  es 6 (polímero B en la figura).

Fig. 2. Esquema de síntesis de compuestos de fórmula (II) donde  $R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 y  $R_2$  es estireno (polímero C en la figura) ó  $m$  1 y  $n$  6 y  $R_2$  es estireno (polímero D en la figura).

Fig. 3. Esquema de síntesis de compuestos de fórmula (II) donde  $R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 y  $R_2$  es estireno con el grupo fenilo sustituido en posición *para* por un sustituyente derivado de ciclodextrina (polímero E en la figura).

Fig. 4. Absorbancia a 400 nm frente al pH para los polímeros A ( $\square$ ) y B ( $\circ$ ). Fuerza iónica, 0.15. Los aumentos de absorbancia se producen por la turbidez asociada a la insolubilización y precipitación de los polímeros. Se ha tomado como punto isoeléctrico el punto intermedio entre los dos puntos de incremento de absorbancia.

### Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos descritos en la presente invención.

#### Reactivos

2,2'-Azobis-isobutironitrilo (AIBN, Merck) se recrystalizó dos veces en etanol. Los tampones de pH 1 a 10 y fuerza iónica 150 mM y 1 M se prepararon usando el “buffer calculator” de la Universidad de Liverpool [<http://www.liv.ac.uk/buffers/buffercalc.html>]. Nov. 26th 2008]: NaCl fue la sal usada para controlar la fuerza iónica. El resto de los reactivos se usaron tal y como se recibieron. El compuesto 1 se obtuvo tal y como ha sido descrito anteriormente [Font D; Jimeno C, Pericas MA. Org. Lett 2006, 20, 4653-4655].

#### Síntesis

##### *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoilo)prolinato (2)

A una solución del compuesto 1 (540 mg, 1.88 mmol) en piridina (2.17 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.17 mL), se añadió cloruro de metacrililoilo (348  $\mu\text{l}$ , 3.76 mmol) bajo agitación y se mantuvo a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Después de este tiempo, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (hexano/EtOAc 1:1) dando lugar a un aceite incoloro que aun contiene trazas de cloruro de metacrililoilo. El aceite se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaOH 5% (75 mL x 3). La fase orgánica se secó y concentró, obteniéndose un aceite incoloro (514 mg, 77%).

$[\alpha]_D^{25}$  -39.8° (*c* 1.63,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  5.99 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.43 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.1-5.0 (m, 1H, CH-4), 4.1-4.0 (m, 1H, CH-2), 3.7-3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 2.4-2.3 (m, 1H,  $\text{CH}$ -3<sub>A</sub>), 2.2-2.0 (m, 1H,  $\text{CH}$ -3<sub>B</sub>), 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.4-1.2 (m, 18H, 6 x  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.7 ( $\text{COO}t\text{Bu}$ ), 166.7 ( $\text{C}=\text{O}$  acrylate), 153.9 ( $\text{NCOO}t\text{Bu}$ ), 136.1 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 126.3 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 81.4 ( $\text{COOCMe}_3$ ), 80.3, 80.2 ( $\text{NCOOCMe}_3$ ), 73.1, 72.2 (C-4), 58.6 (C-2), 52.3, 52.0 (C-5), 36.7, 35.6 (C-3), 28.4-28.1 ( $\text{CH}_3$  Boc), 18.2 ( $\text{CH}_3$  acrylate). EM (ES):  $m/z$  378.3 (M+23); análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ : C 60.83, H 8.22, N 3.94; encontrado: C 60.75, H 8.41, N 3.86.



## ES 2 349 604 A1

### 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico (4)

A una solución de 2 (350 mg, 0.99 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mL), se añadió TFA (5.38 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 5 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión y el residuo se purificó por columna cromatográfica (hexane/EtOAc 1:1→EtOAc/MeOH 1:1→MeOH) obteniéndose un sólido blanco (145 mg, 74%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -20.8° (c 0.48, MeOH); m.p.: 102-105°C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K):  $\delta$  6.17 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.70 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 5.5-5.4 (m, 1H,  $\text{CH}-4$ ), 4.20 (dd, 1H,  $J=12$  Hz, 6 Hz,  $\text{CH}-2$ ), 3.68 (dd, 1H,  $J=12$  Hz, 6 Hz,  $\text{CH}_2-5_{\text{A}}$ ), 3.33 (d, 1H,  $J=12$  Hz,  $\text{CH}_2-5_{\text{B}}$ ), 2.6-2.5 (m, 1H,  $\text{CH}-3_{\text{A}}$ ), 2.4-2.2 (m, 1H,  $\text{CH}-3_{\text{B}}$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  171.9 ( $\text{COOH}$ ), 166.5 ( $\text{C}=\text{O}$  acrylate), 136.0 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 126.1 ( $\text{CH}=\text{C}$ ), 74.0 (C-4), 60.5 (C-2), 50.8 (C-5), 35.5 (C-3), 17.1 ( $\text{CH}_3$  acrylate). EM (ES):  $m/z$  200.0 ( $\text{M}+1$ ); análisis elemental calculado. (%) para  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ : C 54.26, H 6.58, N 7.03; encontrado: C 54.33, H 6.41, N 6.89.

### tert-Butil (2S,4R)-N-Boc-4-(1H-imidazol-1-carboxiloiloxi)prolinato (5)

N,N'-Carbonildiimidazol (2.24 g, 13.81 mmol) se añadió a una solución de 1 (3.31 g, 11.52 mmol) en dioxano seco (13 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión y el residuo se purificó por columna cromatográfica (EtOAc/hexane 1:2, 1% de Et<sub>3</sub>N) obteniéndose un sólido blanco (4.04 g, 92%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -54.0° (c=0.47,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 7.40 (s, 1H,  $\text{NCH}=\text{CHN}$ ), 7.12 (s, 1H,  $\text{NCH}=\text{CHN}$ ), 5.55 (s, 1H, H-4), 4.5-4.2 (m, 1H, H-2), 4.0-3.4 (m, 2H, H-5), 2.7-2.5 (m, 1H, H-3<sub>A</sub>), 2.4-2.2 (m, 1H, H-3<sub>B</sub>), 1.6-1.1 (m, 18H, tBu).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.2 ( $\text{COOtBu}$ ), 153.9 ( $\text{NCOOtBu}$ ), 153.7 ( $\text{NCOO}$ ), 134.0 ( $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$ ), 130.2 ( $\text{C}=\text{CH}-\text{N}$ ), 105.3 ( $\text{C}=\text{CH}-\text{N}$ ), 81.9 ( $\text{COOCMe}_3$ ), 80.8 ( $\text{NCOOCMe}_3$ ), 69.5 (C-4), 58.2 (C-2), 51.7 (C-5), 36.5 (C-3), 28.3 (Me C-tBu), 28.0 (Me NtBu); MS(ES):  $m/z$  (%) 382.3 [ $\text{M}+1$ ]; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ : C 56.68, H 7.13, N 11.02; encontrado: C 56.57, H 7.24, N 10.95.

### tert-Butil (2S,4R)-N-Boc-4-[(6-hidroxihexil)carbamoil]prolinato (6)

El compuesto 5 (1.6 g, 13.65 mmol) se disolvió en THF anhidro (53 mL) y se añadió 6-amino-1-hexanol (4.04 g, 10.59 mmol) y Et<sub>3</sub>N (17 mL). La mezcla se agitó a 50°C bajo atmósfera de Ar durante 1.5 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión y el residuo se purificó por columna cromatográfica (EtOAc/hexane 1:1) obteniéndose un aceite incoloro (3.65 g, 80%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -48.70° (c=0.78,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.2-5.1 (m, 1H, H-4), 4.9-4.8 (m, 1H, NH), 4.3-4.1 (m, 1H, H-2), 3.7-3.5 (m, 4H,  $\text{CH}_2-5$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.2-3.1 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.4-2.3 (m, 1H, H-3<sub>A</sub>), 2.2-2.0 (m, 1H, H-3<sub>B</sub>), 1.6-1.4 (m, 4H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.5-1.4 (m, 18H, tBu); 1.4-1.2 (m, 4H,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.65 ( $\text{COOtBu}$ ), 155.63 ( $\text{NHCOO}$ ), 153.84 ( $\text{NCOOtBu}$ ), 81.29 ( $\text{COOCMe}_3$ ), 80.21 ( $\text{NCOOCMe}_3$ ), 72.94, 72.05 (C-4), 62.47 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 58.47 (C-2), 52.12 (C-5), 40.74 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 36.89 (C-3), 29.74 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 28.29, ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 28.24 (Me C-tBu), 27.92 (Me NtBu), 26.30, 25.23 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ); MS(ES):  $m/z$  (%) 453.5 [ $\text{M}+23$ ]; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ : C 58.58, H 8.90, N 6.51; encontrado: C 58.39, H 9.15, N 6.73.

### tert-Butil (2S,4R)-N-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato (7)

A una solución de 6 (250 mg, 0.58 mmol) en piridina (0.7 mL) y diclorometano anhidro (0.7 mL), se añadió anhídrido metacrílico (173  $\mu\text{L}$ , 1.16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 2 h. A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se eluyó a través de una columna cromatográfica (EtOAc/hexane 1:2) obteniéndose un aceite incoloro que contiene trazas de anhídrido metacrílico. El aceite se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaOH al 5% (75 mL x 3). La fase orgánica se concentró y seco, obteniéndose un aceite incoloro (214 mg, 74%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -45.70° (c=3.66,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.18 (s, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.53 (s, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.2-5.1 (m, 1H, H-4), 4.8-4.7 (m, 1H, NH), 4.3-4.2 (m, 1H, H-2), 4.13 (t, 2H,  $J=1.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OCOC}=\text{CH}_2$ ), 3.7-3.5 (m, 2H,  $\text{CH}_2-5$ ), 3.2-3.1 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.5-2.3 (m, 1H, H-3<sub>A</sub>), 2.2-2.1 (m, 1H, H-3<sub>B</sub>), 1.93 (s, 3H, Me), 1.67 (q, 2H,  $J=1.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.6-1.5 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.5-1.4 (m, 18H, tBu); 1.4-1.3 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.68 ( $\text{COOtBu}$ ), 167.49 ( $\text{COC}=\text{CH}_2$ ), 155.65 ( $\text{NHCOO}$ ), 154.18, 153.86 ( $\text{NCOOtBu}$ ), 136.44 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 125.23 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 81.29 ( $\text{COOCMe}_3$ ), 80.20, 79.99 ( $\text{NCOOCMe}_3$ ), 73.04, 72.14 (C-4), 64.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.46 (C-2), 52.53 (C-5), 40.85 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 36.98, 35.79 (C-3), 29.78 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 28.49, ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 27.97 (Me C-tBu), 27.89 (Me NtBu), 26.33, 25.55 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 18.29 (Me acrylate); MS(ES):  $m/z$  (%) 521.5 [ $\text{M}+23$ ]; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$ : C 60.22, H 8.49, N 5.62; encontrado: C 59.88, H 8.42, N 5.72.

### Propargil 4-vinilbencil éter (12)

Una disolución de alcohol propargílico (224 mg, 4 mmol) en THF (5 mL), se trató con hidruro sódico (150 mg, 6.25 mmol) con agitación durante 15 minutos (en baño de hielo). A continuación se calentó a temperatura ambiente

## ES 2 349 604 A1

y se añadieron cloruro de 4-vinil bencilo (11, 610 mg, 4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (750 mg, 2,36 mmol), dejándose con agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió metanol (0,5 mL) para eliminar el exceso de hidruro sódico y, posteriormente, diclorometano (40 mL). La mezcla resultante se lavó con agua (3x15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 6:0  $\rightarrow$  6:1). Se obtuvo 12 (420 mg, 59%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  7.5-7.2 (m, 4H, CH-Ar), 6.63 (dd, 1H,  $J$ = 10.9 Hz, 17.8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.78 (d, 1H,  $J$ = 15.7 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.30 (d, 1H,  $J$ = 15.7 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.65 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 4.20 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$ ), 2.51 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  137.5 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 136.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 128.6 (CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 114.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 79.8 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 74.9 ( $\text{C}'\text{CH}$ ), 71.5 ( $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 57.2 ( $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2$ ). EM (ES): Masas exactas:  $m/z$  195.0781 (M+23). Anal. Calcd. (%) para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$ : C, 83.69; H, 7.02. Encontrado: C, 83.22; H, 6.73.

### Preparación del monómero 14

A una disolución de 6-azido-beta-ciclodextrina 13 (700 mg, 0,604 mmol) en DMF-H<sub>2</sub>O (1:1, 26 mL) se añadió sucesivamente éter 12 (104 mg, 0,604 mmol), sulfato de cobre-5 H<sub>2</sub>O (101 mg) y ascorbato sódico (72 mg, 0,403 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 20 minutos. Al cabo de este tiempo, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo sólido se lavó con agua (2 veces), y se separó por centrifugación. El sólido resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice (acetonitrilo-agua, 3:1), dando lugar a 14 (210 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K):  $\delta$  8.02 (s, 1H,  $\text{NCH}=\text{C}$ ), 7.41 (d, 2H,  $J$ = 8 Hz, CH-Ar), 7.27 (d, 2H,  $J$ = 8 Hz, CH-Ar), 6.69 (dd, 1H,  $J$ = 10.9 Hz, 17.8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.86 (d, 1H,  $J$ = 6.4 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.8-5.6 (m, 14H, OH-CD), 5.21 (d, 1H,  $J$ = 10.8 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.00 (s, 1H, CH-anom), 4.9-4.7 (m, 6H, CH-anom), 4.6-4.4 (m, 10H, OH-CD,  $\text{CH}_2$  triazol,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 4.3-4.2 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 22H, CH y  $\text{CH}_2$  CD), 3.4-3.2 (m, se superpone con H<sub>2</sub>O, CH y  $\text{CH}_2$  CD), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  143.5 (C-triazol), 137.9 (C-Ar), 136.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 128.0 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 114.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 102.0, 101.2 (CH-anom), 81.4 (CH-CD), 73.5-72.0 (CH y  $\text{CH}_2$  CD,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 70.9 (CH-CD), 69.9 (CH-CD), 62.6 ( $\text{CH}_2$  triazol), 59.9 ( $\text{CH}_2$ -CD). EM (ES): Masas exactas:  $m/z$  1332.4717 (M+1). Anal. Calcd. (%) para  $\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{35}$ : C, 48.68; H, 6.13; N, 3.15. Encontrado: C, 43.37; H, 6.10; N, 3.22.

### Procedimiento general de polimerización y desprotección

Los polímeros 3 y 8 se prepararon mediante polimerización radical en N,N- dimetil formamida (DMF), a 60°C, durante 24 horas y usando AIBN como iniciador. El Polímero A' se preparó en las mismas condiciones pero usando agua destilada con NaCl al 0.1 M como disolvente. Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia de oxígeno mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min antes de cerrar el sistema. Las concentraciones de monómero e iniciador fueron respectivamente 1 y 0.015 mol/L. Tras la polimerización en DMF, se adicionó a las reacciones diclorometano (DCM)/ácido trofluoroacético (TFA) 1:2 y se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente para llevar a cabo la desprotección, obteniéndose los polímeros A y B. La relación de volumen DCM-TFA/DMF fue 5:1. Tras este tratamiento, los polímeros se precipitaron en éter y se secaron a vacío toda la noche. El polímero A' se aisló mediante precipitación y lavado en acetona, seguido de secado a vacío. Los polímeros usados en turbidimetría se purificaron mediante diálisis secuencial en etanol y agua (48 horas en cada uno), y se liofilizaron. Los polímeros usados como catalizadores de las reacciones aldólicas se trataron previamente con trietilamina en agua hasta pH neutro y posterior liofilización.

**Polímero 3.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  5.2-5.0 (m, 1H, H-4), 4.4-4.2 (m, 1H, H-2), 3.8-3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 2.4-2.2 (m, 1H,  $\text{CH}_3$ -A), 2.2-2.0 (m, 1H,  $\text{CH}_3$ -B), 2.0-1.6 (m, 2H, ( $\text{CH}_2$ CMe), 1.6-1.4 (m, 18H, 6 x  $\text{CH}_3$ ), 1.2-0.8 (m, 3H, Me (methacryl));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =171.5-171.4 ( $\text{COOtBu}$ ,  $\text{OCOCMe}$ ), 153.55, 153.33 ( $\text{NCOOtBu}$ ), 81.20 ( $\text{COOCMe}_3$ ), 79.85 ( $\text{NCOOCMe}_3$ ), 73.13, 72.92 (C-4), 58.36 (C-2,  $\text{CH}_2\text{CMe}$ ), 51.63, 50.76 (C-5), 44.99 ( $\text{CMeCOO}$ ), 36.45 (C-3), 30.73, 28.27 (Me C-tBu), 27.93 (Me NtBu), 25.41, 24.69 (Me acrylate); IR (KBr):  $\nu$  = 2979, 2934 (C-H), 1739 (C=O), 1706 (C=O), 1479, 1457 (tBu), 1399(tBu), 1367, 1257, 1222 (COO), 1153 (OCC), 1063, 993, 939, 842, 770, 554  $\text{cm}^{-1}$ ; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ : C 60.83, H 8.22, N 3.94; encontrado: C 60.59, H 7.98, N 3.92.

**Polímeros A y A'.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 298 K):  $\delta$  5.2-5.0 (m, 1H, H-4), 4.4-4.2 (m, 1H, H-2), 3.8-3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 2.4-2.2 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 2.0-1.7 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CMe}$ ), 1.0-0.8 (m, 3H, Me (methacryl)); IR (KBr):  $\nu$  = 3431 (br, N-H, COOH), 2997 (C-H), 1736 (C=O), 1667 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1177 (COO, OCC)  $\text{cm}^{-1}$ ; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6$ : C 42.18, H 4.51, N 4.47; encontrado (A): C 42.75, H 4.24, N 4.83.

**Polímero 8.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K):  $\delta$  5.6-5.4 (m, 1H, NH), 5.2-5.1 (m, 1H, H-4), 4.3-4.1 (m, 1H, H-2), 4.0-3.8 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.7-3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 3.2-3.0 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.5-2.3 (m, 1H,  $\text{CH}_3$ -A), 2.2-2.0 (m, 1H,  $\text{CH}_3$ -B), 1.7-1.6 (m, 4H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CMe}$ ), 1.6-1.5 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.5-1.4 (m, 18H, 6 x  $\text{CH}_3$ ), 1.4-1.3 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.2-0.8 (m, 3H, Me (methacryl));  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =171.94 ( $\text{COOtBu}$ ), 171.74 ( $\text{OCOCMe}$ ), 156.06 ( $\text{NHCOO}$ ), 154.40, 154.06 ( $\text{NCOOtBu}$ ), 81.55 ( $\text{COOCMe}_3$ ), 80.41, 80.22 ( $\text{NCOOCMe}_3$ ), 73.08, 72.16 (C-4), 65.04 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.71 (C-2), 52.76, 52.36 (C-5), 45.07 ( $\text{CMeCOO}$ ), 41.16 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 37.12, 36.71 (C-3), 35.98 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 30.05, ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 28.55, 28.24 (Me C-tBu), 28.15 (Me NtBu), 26.68 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 26.03 (Me acrylate); IR:  $\nu$  = 3504 (br, N-H), 2974, 2932, 2869 (C-H), 1956, 1727 (C=O), 1678 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1454 (tBu), 1368(tBu), 1350, 1253 (COO), 1125

## ES 2 349 604 A1

(OCC), 995, 950, 864, 771, 748, 659  $\text{cm}^{-1}$ ; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$ : C 60.22, H 8.49, N 5.62; encontrado: C 59.84, H 8.70, N 5.39.

*Polímero B.*  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 298 K):  $\delta$  5.3-5.1 (m, 1H, H-4), 4.2-4.1 (m, 1H, H-2), 4.0-3.8 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.6-3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 3.1-2.9 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.5-2.3 (m, 1H,  $\text{CH}$ -3<sub>A</sub>), 2.3-2.1 (m, 1H,  $\text{CH}$ -3<sub>B</sub>), 1.7-1.1 (m, 10H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CMe}$ ), 1.0-0.6 (m, 3H, Me (methacryl));  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 172.07 ( $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}$  acrylate), 156.63 ( $\text{NCOO}$ ), 73.54 (C-4), 61.04 ( $\text{OCH}_2$ ), 59.13 (C-2), 51.31 (C-5), 48.98, 40.62 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 35.21 (C-3), 34.97 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 34.61 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 31.27, 29.20 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 25.74 (Me acrylate); IR (KBr):  $\nu$  = 3435 (br, N-H,  $\text{COOH}$ ), 2929, 2851 (C-H), 1724 (C=O), 1631 (C=O), 1059  $\text{cm}^{-1}$ ; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$ : C 47.37, H 5.96, N 6.14; encontrado: C 46.98, H 5.82, N 6.31.

*Polímeros C.*  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 298 K):  $\delta$  6.6-7.4 (s ancho, 5H, aromáticos), 5.2-5.0 (m, 1H, H-4), 4.0-2.2 (m, H-2,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -3), 2.0-0.8 (m,  $\text{CH}_2\text{CMe}$ , Me (methacryl)).

*Polímero D.*  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 298 K):  $\delta$  6.6-7.4 (s ancho, 5H, aromáticos), 5.3-5.1 (m, 1H, H-4), 3.4-3.7 (m, 1H, H-2), 2.5-3.3 (m,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}$ -3<sub>A</sub>), 2.3-0.6 (m,  $\text{CH}$ -3<sub>B</sub>,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CMe}$ , Me (methacryl)).

### 20 Procedimiento general para la reacción aldólica asimétrica catalizada de p-nitrobenzaldehyde (15) y cetona 16

A una suspensión/solución de cetona 16 (16.9 mg, 0.13 mmol) y del catalizador (30% mol) en el disolvente correspondiente (0.21 mL), se añadió el aldehído 15 (10 mg, 0.065 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en la Tabla 1. A continuación se añadió agua (2 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 \* 2 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Los rendimientos y diastereoselectividades se dan en la Tabla 1. Los datos espectroscópicos del compuesto 17 son consistentes con los descritos en [Suri JT, Ramachary DB, Barbas III CF. *Org. Lett.* 2005, 7, 1383-1385]. Columna cromatográfica en gel de sílice (hexano/ $\text{AcOEt}$  3:1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  mayor 8.21 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.5-4.1 (m, 3H), 3.8-3.7 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  mayor 210.6 (C), 146.5 (C), 138.3 (CH), 127.9 (CH), 123.2 (CH), 101.4 (C), 75.8 (CH), 71.7 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); MS (EI):  $m/z$  585.3 [ $2\text{M}^{++}23$ ]; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ : C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98; encontrado: C, 55.33; H, 5.22; N, 5.18; retention time (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, hexane/ $i$ -PrOH = 90:10, flow 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  = 11.17 (*anti*, mayor),  $t_R$  = 12.79 (*anti*, menor),  $t_R$  = 16.62 (*syn*).

### 35 Instrumentación

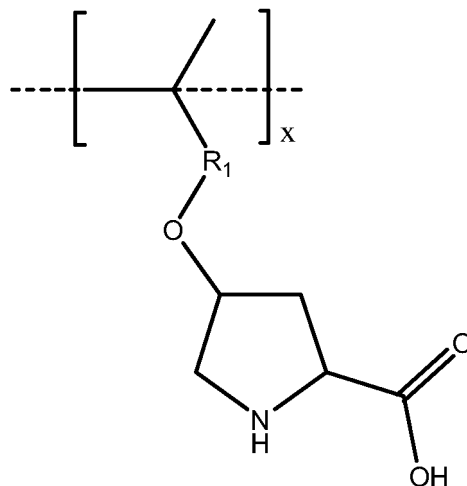
La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de aluminio-gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Merck y los compuestos se visualizaron por irradiación con luz UV y/o por tratamiento con una solución de  $\text{Ce}_2\text{MoO}_4$  seguido de calentamiento. La cromatografía "flash" se llevó a cabo usando columnas de pared gruesa, y usando gel de sílice (Merck 60: 0.040-0.063 nm). Los espectros de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) se obtuvieron en un espectrómetro de 300 MHz (Varian Unity 300 or Bruker 300) o de 400 MHz (Varian Unity), usando diferentes disolventes deuterados y a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón ( $\delta$ ) relativos a tetramethylsilane (TMS) en  $^1\text{H}$  y  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  = 77.0) en  $^{13}\text{C}$  NMR. Las constantes de acoplamiento (valores  $J$ ) se dan en Hertzios (Hz), y las multiplicidades de spin se indican mediante los siguientes símbolos: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete). El exceso diastereomérico y enantiomérico se calculó por HPLC Dionex P680 usando un detector DAD (a 254 nm). La columna analítica fue Daicel Chiralpak OD-H. Las rotaciones ópticas se obtuvieron en un Polarímetro Perkin Elmer 241 ( $\lambda$  = 589 nm, 1 dm cell) y los espectros de masas en un espectrómetro hp series 1100 MSD. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One (240-4000  $\text{cm}^{-1}$ ) y los Análisis Elementales en un analizador Heraeus CHN-O Rapid.

La cromatografía de permeación de geles (GPC) se llevó a cabo usando columnas Resipore (250\*4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$  nominal particle size) de Polymer Laboratories. Se usó DMF con 0.1% LiBr como eluyente. Las medidas se llevaron a cabo a 70°C y con un flujo de 0.3 mL/min usando un detector de IR. Los pesos moleculares de los polímeros se referenciaron a patrones de PEG. Se obtuvieron pesos moleculares promedio en número de 71000D y 83000 D para los polímeros 3 y 8 respectivamente.

Los cambios de turbidez de las soluciones acuosas de los polímeros (2 mg/mL) en función del pH se monitorizaron midiendo la absorbancia a 400 nm en un espectrofotómetro UV-VIS Lambda 35 (Perkin Elmer Instruments). La solución acuosa inicial de polímero se preparó en el momento del experimento usando soluciones de 0.15 M (or 1 M) de NaCl y 0.1 M de HCl. Una solución acuosa 0.1 M de NaOH se añadió gota a gota. El pH se monitorizó con un pHmetro Beckman 40 pH-Meter (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA).

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

$R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 ó 1 y  $n$  un valor entre 1 y 10  $x$  es un valor mayor de 1.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde  $m$  es 0.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde  $m$  es 1.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3 donde  $n$  es 6.

5. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la polimerización por vía de radicales libres de un metacrilato precursor.

6. Procedimiento según la reivindicación 5 en el que hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

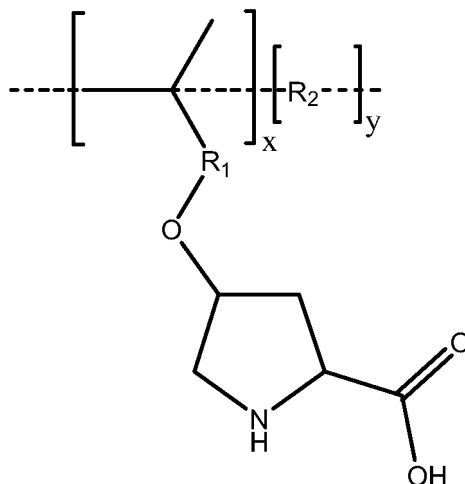
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde el metacrilato precursor es 4-(metacrililoiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoiloxi)prolinato.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacrililoiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

10. Procedimiento según la reivindicación 6 donde la segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina, se realiza empleando ácido trifluoracético.

11. Compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

donde

$R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 ó 1 y  $n$  un valor entre 1 y 10,  $R_2$  es un comonómero vinílico polimerizable y  $x$  e  $y$  son, iguales o diferentes entre sí, y con valores mayores o iguales a 1.

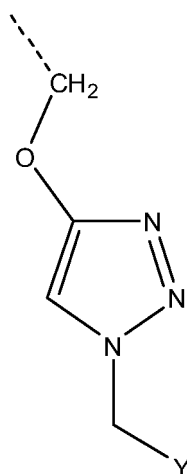
12. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 11 donde  $m$  es 0.

13. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 11 donde  $m$  es 1.

14. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 13 donde  $n$  es 6.

15. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 donde  $R_2$  es estireno.

16. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 15 donde  $R_2$  es estireno sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

17. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 donde  $R_2$  es vinilnaftaleno.

18. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 donde  $R_2$  es estilbeno.

19. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres del comonomero  $R_2$  y el metacrilato precursor.

20. Procedimiento según la reivindicación 19 en el que hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde el metacrilato precursor es 4-(metacrililoilo)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoilo)prolinato.

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacrililoilo)hexilcarbamoil]prolinato.

24. Procedimiento según la reivindicación 20, donde la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina, se realiza empleando ácido trifluoracético.

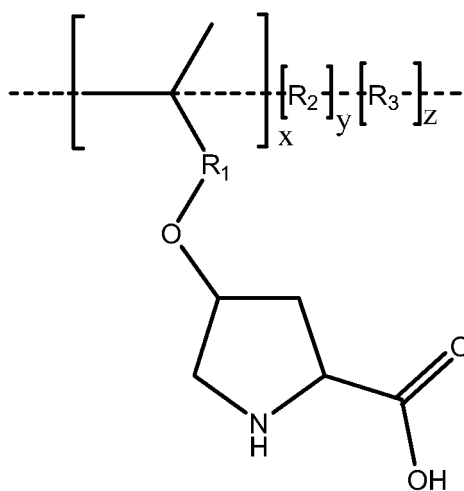
25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en la que el comonomero  $R_2$  es estireno.

26. Procedimiento según la reivindicación 25, en la que el comonomero  $R_2$  es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la reivindicación 16.

27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en la que el comonomero  $R_2$  es vinilnaftaleno.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en la que el comonomero  $R_2$  es estilbeno.

29. Compuesto de fórmula (III):



Fórmula (III)

donde

$R_1$  es  $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$ , siendo  $m$  0 ó 1 y  $n$  un valor entre 1 y 10,  $R_2$  o  $R_3$  son, iguales o diferente entre sí, comonomeros vinílicos polimerizables y  $x$ ,  $y$  y  $z$  son tres valores, iguales o diferentes entre sí, y mayores o iguales a 1.

30. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 29 donde  $m$  es 0.

31. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 29 donde  $m$  es 1.

32. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 31 donde  $n$  es 6.

33. Compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde  $R_2$  es estireno.

## ES 2 349 604 A1

34. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 33 donde R<sub>2</sub> es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la reivindicación 16.

35. Compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde R<sub>2</sub> es vinilnaftaleno.

36. Compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde R<sub>2</sub> es estilbeno.

37. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (III) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres de los comonómeros R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> y el metacrilato precursor.

38. Procedimiento según la reivindicación 37 en el que hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

39. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, donde el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

40. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato.

41. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

42. Procedimiento según la reivindicación 38, donde la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina se realiza empleando ácido trifluoracético.

43. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42 en la que el comonómero R<sub>2</sub> es estireno.

44. Procedimiento según la reivindicación 43, en la que el comonómero R<sub>2</sub> es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la reivindicación 16.

45. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42 en la que el comonómero R<sub>2</sub> es vinilnaftaleno.

46. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42 en la que el comonómero R<sub>2</sub> es estilbeno.

47. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonómero R<sub>3</sub> es un acrilato, metacrilato o un derivado de los mismos.

48. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonómero R<sub>3</sub> es un estireno o un derivado del mismo.

49. Procedimiento según la reivindicación 48 en la que el comonómero R<sub>2</sub> es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la reivindicación 16.

50. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonómero R<sub>3</sub> es un vinilnaftaleno o un derivado del mismo.

51. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonómero R<sub>3</sub> es un estilbeno o un derivado del mismo.

52. Procedimiento según la reivindicación 47 en la que el comonómero R<sub>3</sub> es un metacrilato de un oligómero de etilenglicol.

53. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonómero R<sub>3</sub> es una acrilamida, metacrilamida, o un derivado de los mismos.

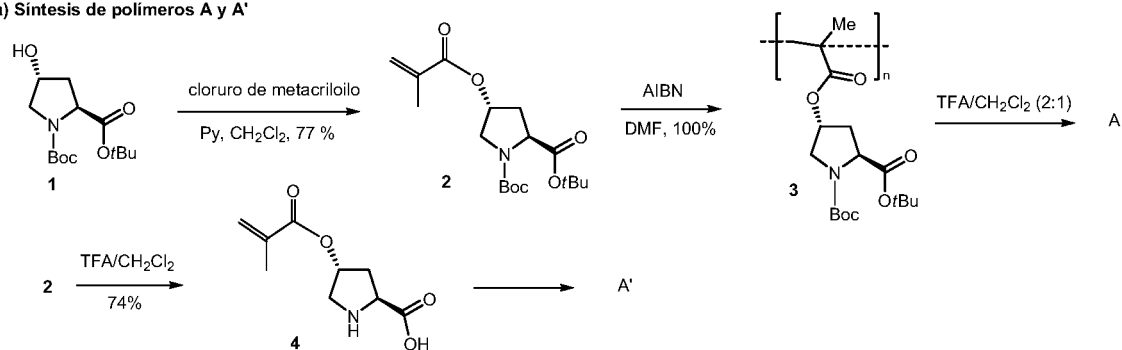
54. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonómero R<sub>3</sub> es una vinilpirrolidona, o un derivado de los mismos.

55. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como catalizador en una reacción aldólica.

56. Uso de un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, como catalizador en una reacción aldólica.

57. Uso de un compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36 como catalizador en una reacción aldólica.

(a) Síntesis de polímeros A y A'



(b) Síntesis de polímero B

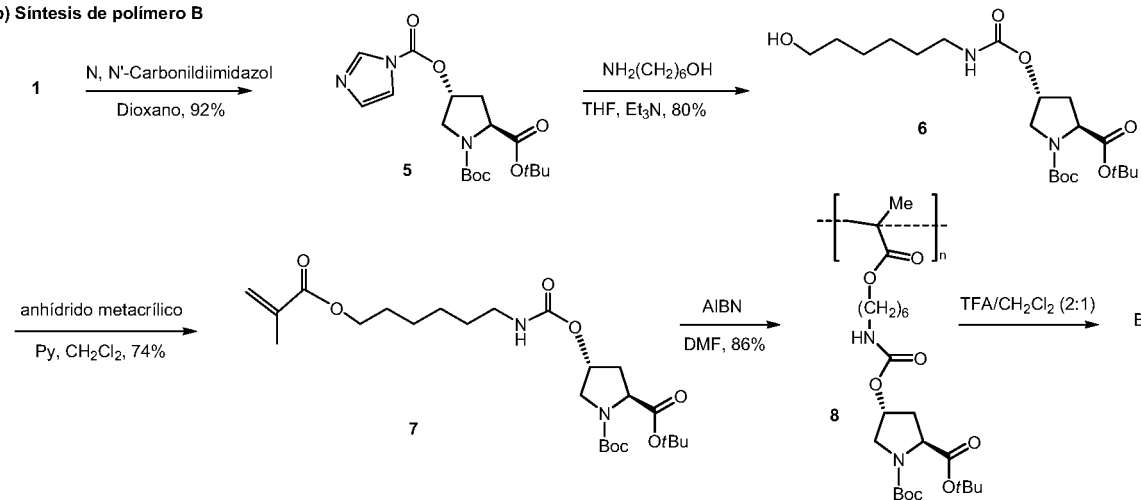
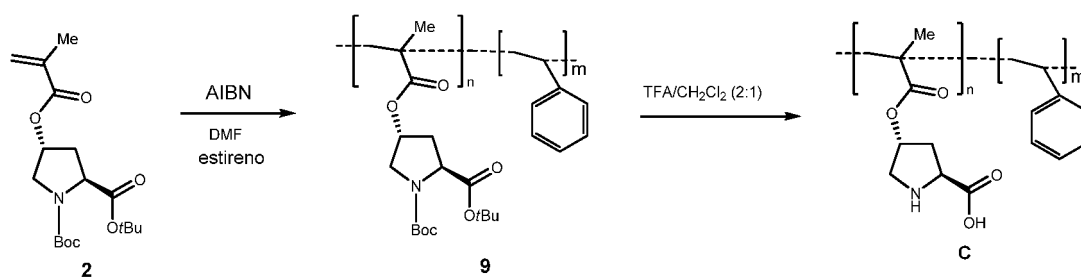


Fig 1



(a) Síntesis de polímero C



(b) Síntesis de polímero D

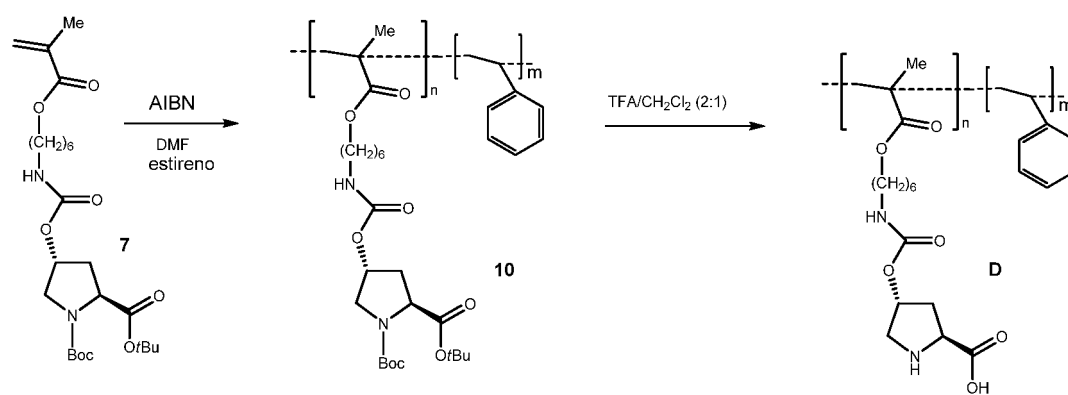
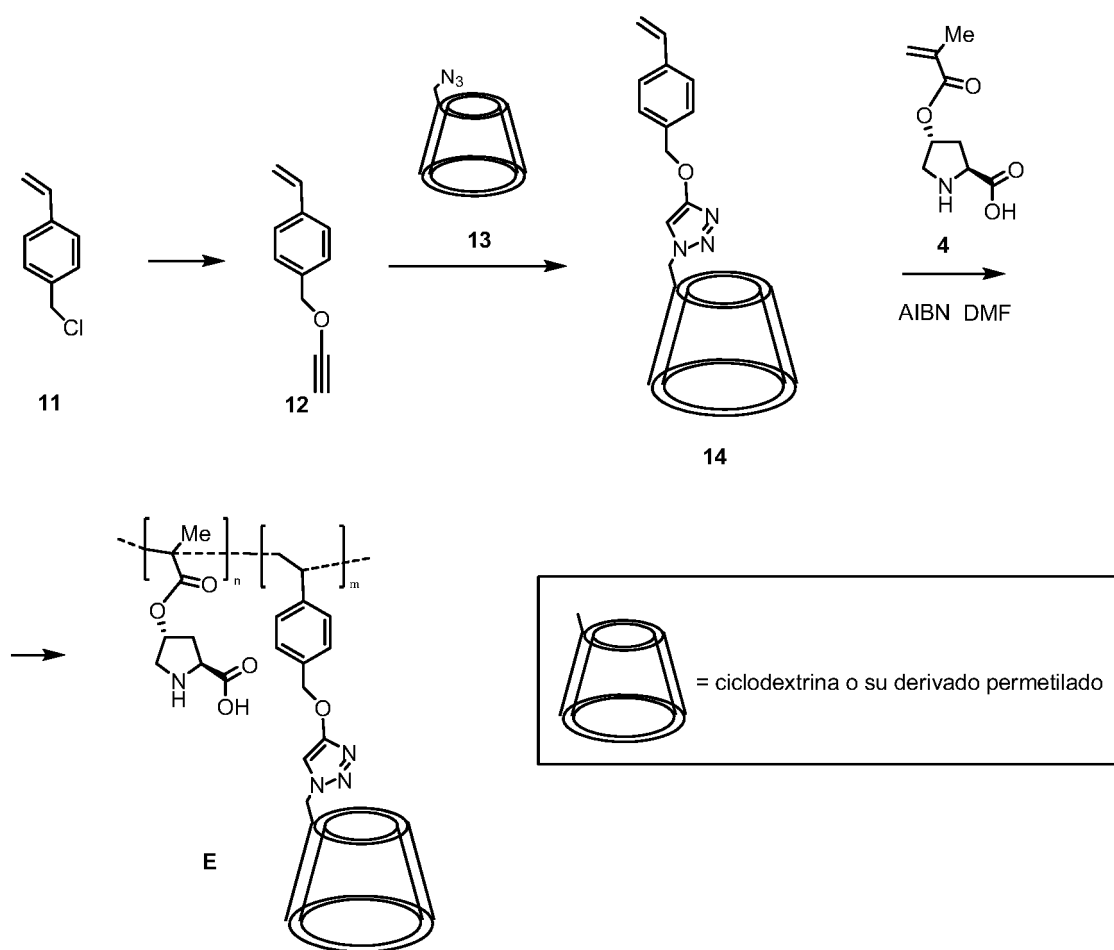


Fig 2



**Fig 3**

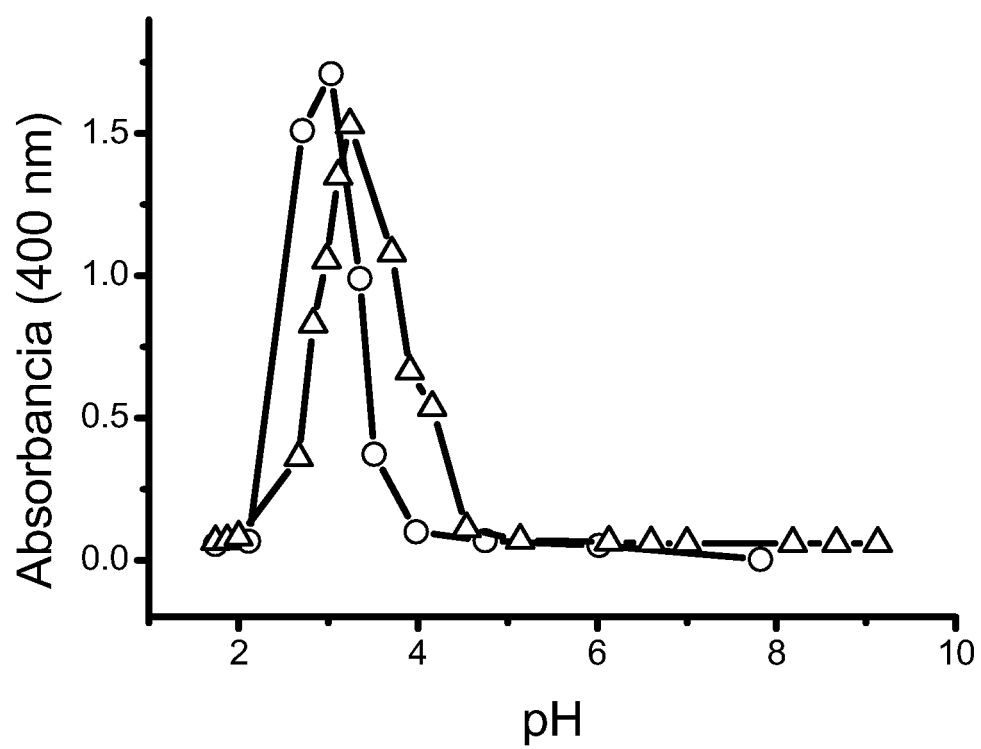
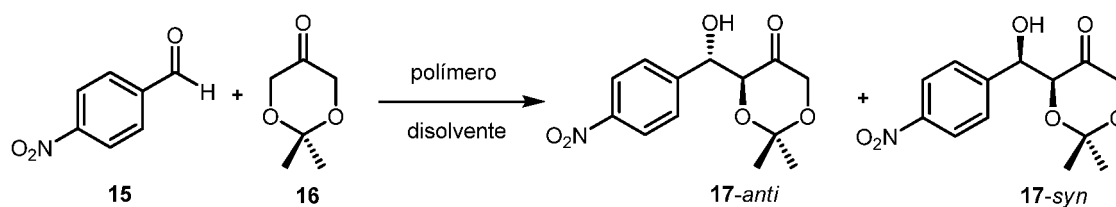


Fig 4

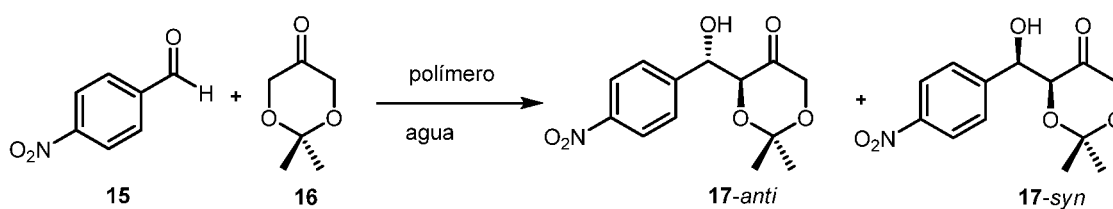
**Tabla 1. Resultados de la reacción de adición aldólica entre 15 y 16 catalizada por los polímeros A y B en agua y en DMF.**



polímero	disolvente	tiempo (h)	conversión <sup>a</sup> (%)	diastereosel. <sup>a</sup> 17- <i>anti</i> :17- <i>syn</i>
<b>A</b>	H <sub>2</sub> O	48	-	-
<b>B</b>	H <sub>2</sub> O	48	11	1:1
<b>A</b>	DMF	48	78	8:1
		64	90	7:1
<b>B</b>	DMF	48	84	3:1
		64	99	3:1

<sup>a</sup> Los valores fueron determinados por cromatografía de HPLC (columna Daicel Chiralpak OD-H; eluyente: hexano/*i*-PrOH, 90:10; flujo 1 mL/min;  $\lambda$  = 254 nm).

**Tabla 2. Resultados de la reacción de adición aldólica entre 15 y 16 catalizada por los polímeros C y D en agua.**



polímero	relación n/m	tiempo (h)	conversión <sup>a</sup> (%)	diastereosel. <sup>a</sup> 17-anti:17-syn
<b>C</b>	2:1	24	97	1:1
<b>C</b>	4:1	24	33	1:1
<b>D</b>	2:1	24	85	1:3
<b>D</b>	4:1	24	86	1:3

<sup>a</sup> Los valores fueron determinados por cromatografía de HPLC (columna Daicel Chiralpak OD-H; eluyente: hexano/*i*-PrOH, 90:10; flujo 1 mL/min;  $\lambda$  = 254 nm)



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200930174

②② Fecha de presentación de la solicitud: **14.05.2009**

③② Fecha de prioridad: **00-00-0000**  
**00-00-0000**  
**00-00-0000**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl. : **C08F 26/06** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	KRISTENSEN, T. E. et al. "The Selective O-Acylation of Hydroxyproline as a Convenient Method for the Large-Scale Preparation of Novel Proline Polymers and Amphiphiles". European Journal of Organic Chemistry, 2009, páginas 387-395. Ver página 387, Introduction; páginas 388 y 389, Resultados, Esquema 3; página 390, Esquema 4.	1-57
A	US 20040198591 A1 (WÖLTINGER, J. et al.) 07.10.2004, página 5, reivindicaciones 11-21.	1-57
A	US 20030045198A1 (TANAKA, H. et al.) 06.03.2003, página 2, párrafos 16-24.	1-57

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

**Fecha de realización del informe**  
15.09.2010

**Examinador**  
N. Martín Laso

**Página**  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C08F

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, BIOSIS, REGISTRY, HCAPLUS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.09.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-57	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones _____	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-57	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones _____	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.



**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	European Journal of Organic Chemistry, 2009, páginas 387-395.	09.12.2008
D02	US2004/0198591 A1	07.10.2004

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a homopolímeros y copolímeros metacrílicos de hidroxiprolina de formula general I, II y III, a su método de obtención y a su uso como catalizadores en reacciones aldólicas.

El documento D01 divulga homopolímeros acrílicos de hidroxiprolina en los que el grupo acrílico se encuentra unido a la hidroxiprolina por un grupo carbonílico. Los homopolímeros se preparan llevando a cabo la polimerización del acrilato precursor (N-Boc-4-acriloiloxi-pirrolidina-2-ácido carboxílico) por vía radicalaria utilizando un peróxido o un diazoderivado como iniciador y posterior eliminación del grupo protector (BOC) del grupo amina de la hidroxiprolina con ácido trifluoracético. Dichos compuestos son potenciales catalizadores en reacciones aldólicas (página 387, columnas 1 y 2; página 389, columna 1, párrafo 2, Esquema 3; página 390, Esquema 4).

El documento D02 divulga polímeros, como pueden ser poliacrilatos, que incorporan hidroxiprolina en su estructura junto a un espaciador. Entre los espaciadores que se pueden utilizar se encuentra el grupo carbonilo. Los polímeros se pueden preparar uniendo la hidroxiprolina (unidad activa) a un espaciador y a un monómero precursor para posteriormente copolimerizar el producto con monómeros inmodificados o bien, uniendo la unidad activa vía un espaciador a un polímero ya formado. Dichos compuestos poseen actividad como catalizadores en reacciones aldólicas (página 5, reivindicaciones 11-21).

Ninguno de los documentos anteriores, tomados solos o en combinación, divulgan ni dirigen al experto en la materia hacia homopolímeros o copolímeros metacrílicos de hidroxiprolina de formula general I, II o III.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-57 de la solicitud es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).